

Anni Kekkonen

Karl Fischer -titraattorin GxP-riskiarvio ja validointi

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Insinööri (AMK)

Bio- ja kemiantekniikka

Insinöörityö

29.5.2018

Tekijä Otsikko	Anni Kekkonen Karl Fischer -titraattorin GxP-riskiarvio ja validointi
Sivumäärä Aika	32 sivua + 2 liitettä 29.5.2018
Tutkinto	Insinööri (AMK)
Tutkinto-ohjelma	Bio- ja kemiantekniikan tutkinto-ohjelma
Ammatillinen pääaine	Bio- ja elintarviketekniikka
Ohjaajat	Lehtori Timo Laitinen Yliopettaja Veli-Matti Taavitsainen Support Engineer Jukka Lahdenvesi
<p>Tämän insinööriyön tarkoituksena oli suorittaa GxP-vaatimusten mukainen riskiarvio sekä validointi volumetriselle Mettler Toledon DL 38 -malliselle Karl Fischer -titraattorille ja laatia lisäksi vaatimusten mukainen dokumentaatio. Tavoitteena oli osoittaa, että kyseinen KF-titraattori soveltuu lääketurvallisuuden kannalta GxP-kriittisiin vesipitoisuuden määrittäisiin osana lääkkeiden tuotekehitystä.</p> <p>KF-titraattori siirrettiin toimeksiantajan toiselta toimipaikalta. Sitä ei aikaisemmin ollut käytetty GxP-kriittisiin vesipitoisuuden määrittäisiin, minkä johdosta KF-titraattorille suoritettiin riskiarvio, laadittiin uudet käyttäjävaatimukset sekä dokumentoitiin suunnitellut muutokset muutostenhallintalomakkeeseen. Tämän jälkeen KF-titraattori vielä validoitiin GxP-vaatimuksia noudattaen ennen sen käyttöönottoa.</p> <p>KF-titraattorille laadittuihin käyttäjävaatimuksiin perustuen tehtiin validointisuunnitelma. Validointi koostui kvalifiointivaiheista, joita olivat suunnittelu/asennustarkastus, toiminnallinen testaus sekä suorituskyvyn testaus. Kvalifiointivaiheet kokonaisuudessaan muodostivat validoinnin. Validoinnin tavoitteena oli testata käytön kannalta olennaiset toiminnot, varmistaa KF-titraattorin soveltuvuus aiottuun tarkoitukseen sekä sen antamien titraustulosten validisuus, ennen kuin laite pystyttiin ottamaan osaksi GxP-kriittistä toimintaa.</p> <p>Suoritetun validoinnin perusteella kyseisen KF-titraattorin todettiin toimivan hyväksyttävästi sekä soveltuvan vaadittuun käyttötarkoitukseen ja osaksi GxP-kriittisiä analyysejä. Insinööriyön tavoitteet täyttyivät, sillä KF-titraattorille laadittiin vaadittu dokumentaatio sekä suoritettiin validointi onnistuneesti.</p>	
Avainsanat	Karl Fischer -titraattori, GxP, validointi, kvalifiointi

Author Title	Anni Kekkonen GxP risk classification and validation of Karl Fischer titrator
Number of Pages Date	32 pages + 2 appendices 29 May 2018
Degree	Bachelor of Engineering
Degree Programme	Biotechnology and Chemical Engineering
Professional Major	Biotechnology and Food Engineering
Instructors	Timo Laitinen, Lecturer Veli-Matti Taavitsainen, Principal Lecturer Jukka Lahdenvesi, Support Engineer
<p>The purpose of this thesis was to perform risk classification and validation of a volumetric Mettler Toledo DL 38 model Karl Fischer titrator by following GxP regulations and to create related documentation according to requirements. The aim was to prove the KF titrator is suitable for GxP critical moisture determinations as part of pharmaceutical product development in terms of medicine safety.</p> <p>The KF titrator was transferred from the client's other site location. It had not been used for GxP critical moisture determinations before, and due to this a risk classification was conducted, user requirements were revised, and planned changes were documented in the Change Control Form. After that, the KF titrator was validated by following the GxP requirements before taking it into use.</p> <p>The validation plan was created based on the user requirements. The validation consisted of qualifications which were design qualification/installation qualification, operational qualification and performance qualification. The qualifications altogether made the validation. The aim of the validation was to test essential functions related to operation, ensure the KF titrators suitability to required purpose of use and validity of the obtained titration test results before the titrator could be part of GxP critical activities.</p> <p>Based on performed validation, the KF titrator was defined to be operating as required and suitable for required purpose of use and as part of GxP critical analyses. The aim of the thesis was fulfilled as the required documentation was created, and validation was performed successfully.</p>	
Keywords	Karl Fischer titrator, GxP, validation, qualification

Sisällys

Lyhenteet

1	Johdanto	1
2	Lainsäädäntö	2
3	GMP	3
3.1	GMP-vaatimusten vaikutus valmistajaan	4
3.2	EU:n GMP-vaatimusten mukainen kvalifiointi ja validointi	5
4	Validointi	6
4.1	Laitevalidointi	6
4.2	Menetelmän validointi	10
5	Volumetrinen Karl Fischer -titraus	14
5.1	KF-titrauksen periaate	14
5.2	Titrauksen loppupiste automatisoidussa volumetrisessä KF-titraattorissa	16
6	Työn toteutus	18
6.1	Käyttäjävaatimusten päivittäminen	20
6.2	Muutostenhallinta	21
6.3	KF-titraattorin validointi	22
7	Yhteenveto	29
	Lähteet	31

Liitteet

Liite 1. Suunnittelu- ja asennustarkastuksen tarkastuslomake

Liite 2. Kalibroinnin sertifikaatti

Lyhenteet

DQ	Design qualification. Suunnittelun tarkastus.
GAMP	Good Automated Manufacturing Practice. Hyvät automatisoidut tuotantotavat.
GMP	Good Manufacturing Practices. Hyvät tuotantotavat.
GxP	Good x Practices. Hyvät x toimintatavat.
IQ	Installation qualification. Asennustarkastus.
OQ	Operational qualification. Toiminnan testaus.
PQ	Performance qualification. Suorituskyvyn testaus.
URS	User Requirements Specification. Käyttäjävaatimukset.

1 Johdanto

GxP viittaa maailmanlaajuisesti käytössä olevaan hyvien toimintatapojen laatukäsitteeseen, joka koostuvat lainsäädännöllisistä vaatimuksista sekä ohjeistuksista. GxP-vaatimukset määrittelevät laajasti lääkkeiden valmistustoimintaa, mutta koskevat myös esimerkiksi lääkkeiden tuotekehitysvaihetta ja näin ollen GxP-vaatimuksia tulee noudattaa myös tietyissä lääkekehityksen vaiheissa. GxP-vaatimusten tarkoituksena on ennen kaikkea varmistaa lääkkeiden turvallisuus. Vaikka GxP-vaatimukset ovat ympäri maailmaa käytössä oleva laatukäsite, niiden tulkinnassa saattaa kuitenkin olla maakohtaisia eroavaisuuksia. Tämän takia toimijan tulee aina seurata maakohtaisia GxP-vaatimuksia.

Tämän insinööritoiminnan tarkoituksena oli tehdä Mettler Toledon DL 38 -malliselle Karl Fischer -titraattorille (myöhemmin KF-titraattori) GxP-vaatimusten mukainen riskiarvio ja validointi. Lisäksi tehtiin GxP-vaatimusten vaatima dokumentaatio riskiarviolle, sekä laadittiin käyttäjävaatimukset, muutostenhallinta, validointisuunnitelma ja -raportti. Työn tavoitteena oli osoittaa, että KF-titraattori soveltuu lääketurvallisuuden kannalta GxP-kriittisiin vesipitoisuuden määrittämiin. KF-titraattorilla tullaan tekemään GxP-kriittisiä vesipitoisuuden määrittämiä raaka-aineista ja valmisteista tuotekehityksen eri vaiheista formulaatiokehityksen tueksi, säilyvyyskokeita varten, sekä klinisiin kokeisiin menevistä tutkimusvalmiste-eristä. Työn toimeksiantajana toimi suomalainen lääkealan yritys.

KF-titraattori oli ollut yrityksen Turun toimipisteellä vähäisellä käytöllä ja siirrettiin Espoossa sijaitsevaan toimipisteeseen korvaamaan elinkaarensa loppupäässä olevaa toista samanlaista KF-titraattoria. Aikaisemmin Turusta siirtyneellä KF-titraattorilla oli tehty ei-GxP-kriittisiä vesipitoisuuden määrittämiä, mutta paikkakunnan ja osaston vaihdon myötä, myös tehtävien analyysien GxP-kriittisyys muuttui. EU:n GxP-vaatimusten mukaan toimijan tulee laatia jokaiselle määrittelemällään GxP-kohteelleen riskiarvio, jonka avulla saadun riskiluokan perusteella määritellään kohteiden validoinnin tarve sekä sen uusittavuus. Riskiarvion tulee olla dokumentoitu ja pohjautua perusteltuun arvioon. GxP-vaatimukset edellyttävät myös kaikkien GxP-kohteisiin kohdistuvien muutosten etukäteistä suunnittelua, dokumentointia ja suunniteltujen muutoksien hyväksyttämistä ennen muutosten toteutusta. KF-titraattorille laadittiin muutoksenhallintalomake, johon suunnitellut muutokset kirjattiin ja hyväksyttiin ennen varsinaista toteutusta. Tämän lisäksi käyttäjävaatimukset päivitettiin vastaamaan muuttuneita vaatimuksia, tunnistuen laadun sekä lääketurvallisuuden kannalta tärkeät vaatimukset. Varsinainen validoinnin

suunnittelu sekä validointi voitiin aloittaa, kun edellä mainitut dokumentit olivat laadunvarmistuksen hyväksymiä. Validointi koostui kvalifiointiosuuksista, jotka muodostivat validoinnin.

Validoinnin merkitys GxP-ympäristössä lääketurvallisuuden ja lääketuotteiden laadun kannalta on suuri. Lääkkeen valmistusprosessin validoinnissa testataan, että valmistusprosessista on eliminoitu kaikki mahdolliset virhelähteet jo valmistusvaiheessa. Validoinnilla hallitaan laaturiskejä sekä kriittisiä valmistusprosessin osia. Sen avulla varmistetaan, että kohteet täyttävät niille ennalta asetut vaatimukset sekä toimivat vaatimusten mukaisesti.

2 Lainsäädäntö

Lääketeollisuus on tarkoin säädelty ja valvottu toimiala. Toimijaa sekä valmistettuja lääkkeitä valvotaan niiden koko elinkaaren ajan aina kehitysvaiheesta lähtien tuotteen valmistuksen päättymiseen. Toimialaan liittyy vahvasti laatukäsite, joka lyhennetään kirjainyhdistelmällä GxP eli Good x Practices ja voidaan suomentaa hyvät x toimintatavat. Kirjainyhdistelmän keskellä oleva x-kirjain viittaa kulloinkin kyseessä olevaan toimintaan. GxP koostuu lainsäädännöllisistä kokoelmista sekä ohjeistuksista, jotka käsittävät lääkkeiden tutkimus-, tuotekehitys-, testaus-, valmistus- sekä jakelutoimintaa. Yleisimmät lääketeollisuuden GxP-käsitteet ovat GLP eli Good Laboratory Practices - hyvät laboratoriotavat, GMP eli Good Manufacturing Practices - hyvät tuotantotavat sekä GCP eli Good Clinical Practices - hyvät kliinisen tutkimuksen tavat. Tämän lisäksi esimerkiksi GDP eli Good Distribution Practices - hyvät jakelutavat sekä GVP - Good Pharmacovigilance Practices - hyvät lääketurvallisuustoimintatavat ovat myös tärkeä osa laatukäsitettä. GxP-vaatimuksilla on tärkeä merkitys, sillä niiden avulla varmistetaan, että kehitetyt sekä valmistetut lääkkeet täyttävät laatuvaatimuksensa kaikilta osa-alueiltaan. [1.]

EU:n lääkkeitä ja lääketeollisuutta koskeva lainsäädäntö perustuu asetuksiin ja direktiiveihin. Kaikkien jäsenvaltioiden tulee tarkalleen noudattaa asetuksia, kun vastaavasti direktiivit transponoidaan kansalliseen lainsäädäntöön. Valmistusta sekä toimijaa valvotaan tarkasti ja monet toiminnot ovat luvanvaraisia. Esimerkiksi EU:n markkinoilla toimivalla valmistajalla tulee olla lupa lääkkeiden valmistukseen. Lupa tulee olla siitä huolimatta, että tuotteet myydään EU:n ulkopuolelle tai ovat kliinisiin kokeisiin meneviä tutki-

musvalmisteita. Myös myyntiä varten valmistajalla tulee olla myyntilupa jokaiselle valmistamalleen lääkevalmisteelle, jonka aikoo myydä EU:n markkinoilla. Toimijan tiloihin suoritetaan säännöllisiä tarkastuksia, jotta varmistutaan GxP-vaatimusten noudattamisesta sekä kehitys- että valmistusvaiheissa, vaikka tilat sijaitisivatkin EU:n ulkopuolella, mutta tuotteiden myynti tapahtuisi kuitenkin EU:n markkinoilla. [2; 3; 4.]

EU:ssa lääketeollisuutta koskeva lainsäädäntö sekä ohjeistus on koottu julkaisun ”The rules governing medicinal products in the European Union” sisältämään 10 niteeseen. Niteet 1 ja 5 sisältävät varsinaisen lainsäädäntöosuuden sekä ihmisille että eläimille tarkoitetuille lääkevalmisteille ja koostuvat pääasiassa asetuksista, direktiiveistä sekä eilainsäädännöllisistä määräyksistä. Varsinaista lainsäädäntöosuutta tukevat kahdeksan ohjeistusnidettä. Ohjeistus GMP-vaatimuksille eli lääkkeiden valmistukseen liittyviin vaatimuksiin käsitellään niteessä 4, joka koostuu osista I, II ja III sekä 19 liitteestä. Liite 15 käsittelee kvalifiointia ja validointia. Niteen 4 ohjeistus perustuu kahteen direktiiviin: 91/356/EEC, jota toimeenpanee direktiivi 2003/94/EC ihmislääkkeiden valmistukseen ja direktiiviin 91/412/EEC eläinlääkkeiden valmistukseen. [5; 6.]

Lääketeollisuuden GxP-vaatimukset ovat maailmanlaajuinen käsite. Eri maiden sekä yhteisöjen välinen lainsäädäntö sekä ohjeistus saattavat sisältää paljon samankaltaisuutta, mutta vaatimuksissa on paljon myös eroja esimerkiksi painotuksessa sekä toimeenpanossa. Tästä johtuen tuleekin esimerkiksi EU:n markkinoilla tuotteitaan myyvän lääkealan yrityksen noudattaa EU:n GxP-vaatimuksia riippumatta siitä, missä maassa toiminta ja valmistus tapahtuvat. Lisäksi vaatimuksia tarkastetaan sekä päivitetään, jotta ne ovat uusimman teknologian ja tiedon mukaisia. Valmistajan tulee pitää itsensä ajan tasalla voimassaolevista vaatimuksista. Tavoitteena on kuitenkin saada yhtenäisempää linjaa vaatimuksissa ja tämän pohjalta on saanut alkunsa International Conference of Harmonization (ICH), jonka perustajina ovat Yhdysvaltojen, Euroopan sekä Japanin edustajia eri sääntelyvirastoista sekä teollisuudenalan yhdistyksistä. Myös WHO (World Health Organization) on laatinut GxP-oppaan ja osa valtioista ovat laatineet tämän pohjalta GxP-vaatimuksensa. [6; 7, s. 79; 8 s. 302, s. 309.]

3 GMP

Hyvien tuotantotapojen vaatimukset eli GMP-vaatimukset liittyvät yleisesti ottaen lääkkeiden valmistukseen ja niihin liittyviin elementteihin. Niiden avulla varmistetaan laadun

ja turvallisuuden toteutuminen lääkevalmistusprosessin kaikissa vaiheissa sekä hallitaan ja minimoidaan mahdollisia laaturiskejä. Valmistettujen lääkkeiden tulee olla puhtaita, korkea- ja tasalaatuisia, sopivia niille tarkoitettuun käyttöön sekä vastata asetettuja laatustandardeja mukaan lukien asetetut myyntiluvan vaatimukset. Laatu luodaan sekä rakennetaan jokaiseen tuotteen valmistettuun erään valmistuksen eri vaiheissa, josta on muodostunut termi ”Quality by Design”. Myös kliiniseen tutkimukseen tehdyt tutkimusvalmisteet tulee olla GMP:n mukaisesti valmistettuja sekä täyttää vaaditut laatustandardit. [9.]

3.1 GMP-vaatimusten vaikutus valmistajaan

GMP-vaatimukset koskevat raaka-aineita, vaikuttavia aineita, valmistusprosessia, pakkaamista sekä pakkausta, merkintöjä, vapautusta markkinoille (erän hyväksyntä), varastointia, tiloja, laitteita, henkilökuntaa ja dokumentointia sekä tuotteita, raaka-aineita ja vaikuttavia aineita analysoivia laboratorioita. Ne ovat vähimmäisvaatimukset, joita EU:n markkinoilla toimivan valmistajan ja maahantuojaan tulee noudattaa. Tarkoituksena on minimoida ja eliminoida jo tuotantovaiheessa riskit, joita ei pystytä testaamaan valmiista tuotteesta. GMP-vaatimukset kattavat koko tuotantoprosessin koskien myös henkilökunnan kouluttamista sekä hygieniavaatimuksia. [2; 7, s. 90.]

Valmistajan tulee määritellä dokumentoidusti kaikki GMP:hen liittyvä toimintansa. GMP-ympäristössä hyvin suoritettu dokumentointi on olennainen osa toimintaa sekä laadunvarmistusjärjestelmää. Dokumentoinnin tarkoituksena on kontrolloida, monitoroida sekä tallentaa toimia, joilla on vaikutusta suoraan tai epäsuorasti lääketuotteen laatuun. Kaikki GMP-toiminnot tulee suorittaa dokumentoidusti todisteena, että vaatimuksia todella noudatetaan. Vaatimuksena on lisäksi luoda riittävän selkeä ohjeistus toimintoja suorittaville, jotta varmistutaan vaaditun toiminnon ja laadun toteutumisesta. [10.]

GMP:hen liittyvän dokumentoinnin ja dokumentaation virheettömyyden, eheyden, saatavuuden sekä luettavuuden tulee olla varmistettu. Dokumenttien tulee olla määriteltäviä, suunniteltuja, sekä tarkastettuja ja lisäksi ohjeistuksia sisältävien dokumenttien tulee olla valtuutetun henkilöstön tarkastamia ja hyväksymiä. Tehtävät kirjaukset dokumentaatioihin tulee tehdä toimintoa suoritettaessa ja käsin kirjatun merkinnän tulee olla selkeästi, luettavasti ja pysyvästi tehty, eikä esimerkiksi lyijykynämerkintä. Jos merkintää tulee

muuttaa tai korjata, tulee muutos allekirjoittaa sekä päivätä ja alkuperäinen merkintä pitää olla vielä luettavissa. Jokaiselle dokumenttityypille on lisäksi omat vaatimuksensa säilytysajalle. Esimerkiksi tuotteen myyntilupaa tukevat raakadataa sisältävä dokumentaatio tulee säilyttää ainakin koko myyntiluvan voimassaolon ajan. [10.]

GMP-kriittiseen toimintaan kohdistuvia muutoksia hallitaan muutostenhallintaprosessilla, joka on kirjoitettu ohjeistus toimintaan sekä muutosten dokumentointiin. Muutosten tulee olla etukäteen suunniteltuja ja hallittuja, hyväksytyjä ennen toimeenpanoa sekä sisältää laaturiskiarvion. Muutosten tavoitteiden saavuttamista sekä vaikutuksia tulee seurata ja varmistaa, että muutos ei aiheuttanut haittaa lääketurvallisuudelle tai tuotteelle. [10; 11, s. 3.]

3.2 EU:n GMP-vaatimusten mukainen kvalifiointi ja validointi

EU:n markkinoilla toimivan lääkevalmistajan tulee suorittaa EU:n GMP-vaatimusten mukaista kvalifiointia ja validointia tiloille, laitteille, hyödykkeille, sekä valmistusprosesseille (jäljempänä kohteet). Kohteiden kvalifiointi ja validointi ovat osat laaturiskien hallintaa, joita valmistajan tulee soveltaa koko lääketuotteen elinkaaren ajan. Kvalifioinnin ja validoinnin laajuus sekä uudelleen suoritettavuus määräytyvät valmistajan laatiman riskiarvion mukaan. Riskiarvio tulee suorittaa jokaiselle kohteelle erikseen ja sen tulee pohjautua perusteltuun sekä dokumentoituun arvioon viitteenä vaikutus lääketurvallisuuteen. Kvalifiointeja tai koko validointi uusitaan kohteen riskiluokituksesta sekä muista kohteeseen aiheutuvista muutoksista riippuen. Kohteen kvalifioinnit ja/tai validoinnit tulee olla etukäteen suunniteltuja sekä dokumentoituja ja ottaa huomioon kohteiden elinkaari. [12, s. 2.]

Prosessin ja lääkkeen koko elinkaaren ajan valmistajan tulee hallita kvalifioinnilla sekä validoinnilla kriittisiä kohtia valmistuksessa ja siihen vaikuttavissa toiminnoissa. Tuotteen laatuun vaikuttavat suunnitellut muutokset kohteissa tulee muodollisesti dokumentoida hyviä dokumentointitapoja noudattaen ja vaikutus validoinnin tilaan ja mahdollinen uudelleen validointi tulee arvioida etukäteen ennen muutosten tekoa. Lääkkeiden valmistukseen käytettävät tietokoneistetut järjestelmät tulee myös validoida. EU:n GMP-ohjeituksen liite 11 ohjeistaa tietokoneistettujen järjestelmien validoinnin osalta. [12, s.2-3.]

Valmistajan vastuulla on laatia validoinnin yleissuunnitelma (VMP) tai vastaava dokumentaatio, johon kirjataan kaikki toimintaan liittyvät kvalifioinnin ja validoinnin pääasiat. Suunnitelmassa tulee vähintään olla organisaatiollinen rakenne kvalifiointi- ja validointitoimille, kuten roolit ja vastuut, kvalifiointi- ja validointistrategia sekä -käytäntö, kohteet ja niiden validoinnin tila, ohjeistus hyväksymiskriteerien laadintaan, muutosten- ja poikkeamien hallinta, sekä viittaukset olemassa olevaan dokumentaatioon. Suunnitelmaa tulee pitää ajan tasalla ja kohteiden validointien elinkaarta tulee valvoa. Myös kvalifiointi- ja validointitoimintojen suorittajalle asetetaan vaatimuksia ja toimintoja tulee suorittaa vain asianmukaisesti koulutettu henkilö. [12 s. 2–3.]

4 Validointi

Validoinnilla yleisesti tarkoitetaan dokumentoitua ja suunnitelmallista menettelyä, jossa testataan erilaisilla luotettavilla testimenetelmillä, että validoitava kohde, kuten laite, menetelmä, tila tai prosessi toimii toistettavasti ennalta määriteltujen vaatimusten mukaan. Validoinnilla on ratkaiseva rooli GxP-ympäristössä, sillä tuotteen tai raaka-aineen valmistajan vastuulla on hallita kriittisiä kohtia valmistuksessa. [11, s. 2; 12] Validointi käsitteenä onkin lähtöisin tuotteiden valmistuksesta, sillä haluttiin osoittaa, että valmistusprosessit olivat asianmukaiset ja valmistetut tuotteet tasalaatuisia. Valmistusympäristöstä validointi-käsite laajeni laitteisiin, joilla varmistettiin sekä testattiin lääketuotteisiin liittyvää turvallisuutta, raaka-aineiden ja vaikuttavien aineiden tunnistusta, lääkkeen vahvuutta, laatua sekä puhtautta. [13, s.186.]

4.1 Laitevalidointi

Laite suorittaa fysikaalisia tai mekaanisia muutoksia tai prosesseja ja on kollektiivinen analyttinen mittausräppö. Siihen liittyy laiteohjelmisto, joka ohjaa toimintaa tai tietokone, joka lisäksi kerää mitattua tietoa tai tuloksia laitteesta. Laitevalidoinnin avulla varmistetaan sekä osoitetaan dokumentoidusti, että käytettävä laite toimii sille asetettujen vaatimuksien mukaan johdonmukaisesti ja täyttää vaaditut laatuvaatimukset, kuten toiminta vaaditulla tarkkuudella. Sen tulee tuottaa systemaattisesti tuloksia, jotka ovat tarkkoja sekä luotettavia. Yhden laitteen huonolla toimintakunnolla on vaikutusta koko prosessiin ja sen tuottamaan laatuun. [13, s.187.]

Laitevalidointi koostuu kvalifioinneista, jotka yhdessä muodostavat validoinnin. Validoinnin kvalifiointivaiheet koostuvat suunnittelutarkastuksesta (DQ), asennustarkastuksesta (IQ), toiminnan testauksesta (OQ) sekä suorituskykytesteistä (PQ). Laitevalidoinnin vaatimuksien viitteenä toimivat laaditut käyttäjävaatimukset (URS) ja/tai toiminnalliset vaatimukset. Käyttäjävaatimuksissa tulee tunnistaa, määritellä sekä asettaa laadun kannalta tärkeät elementit laitteelle ja sen toiminnalle. Laitevalidointitoimintojen tulee kattaa koko laitteen elinkaari aina käyttäjävaatimusten laatimisesta ja päättyen laitteen käytöstä poistumiseen. [12, s. 4; 13 s. 187.]

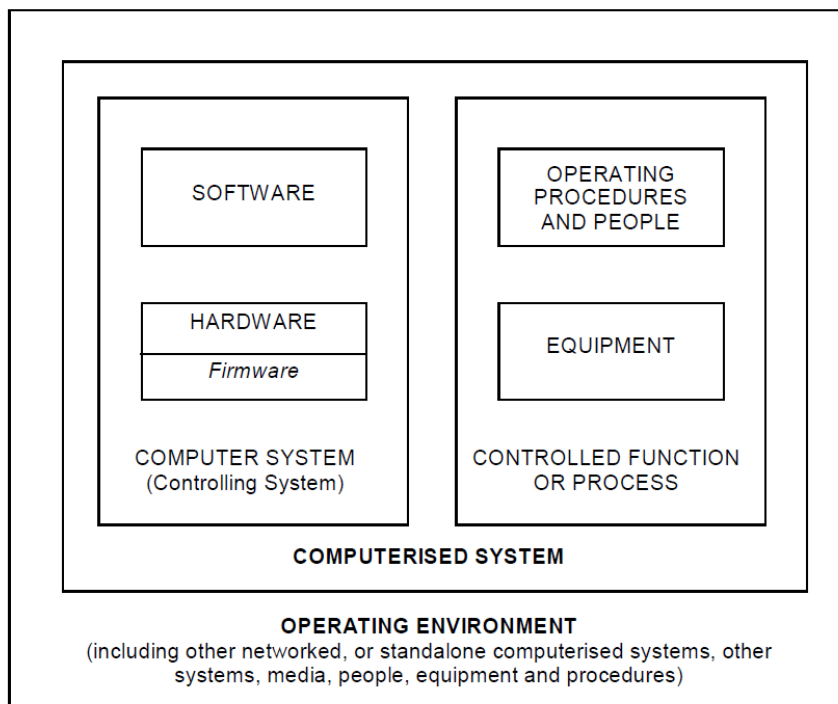
Laitteen suunnittelun tarkastus suoritetaan ensimmäisenä kvalifioinneista. Suunnittelutarkastuksessa varmistetaan, että laitteen suunnittelu vastaa käyttäjän asettamia vaatimuksia, jotka on määritelty jo käyttäjävaatimuksissa. Yleisesti käyttäjävaatimukset laaditaan jo ennen laitteen varsinaista hankintaa ja toimitetaan laitetoimittajalle etenkin, jos kyseessä on monimutkaisempi laite. Suunnittelun tarkastuksessa arvioidaan ja tarkastetaan käyttäjän asettamien vaatimuksien toteutuminen sekä verrataan niitä valmistajan laitteelle asettamien spesifikaatioiden kanssa. Jos käyttäjällä on tiedossa laitteen vaadittu toiminta-alue, tulisi se osoittaa. Myös laitetoimittajan tarjoaman huoltosopimuksen, varaosa- ja huoltopalvelun, kalibroinnin sekä laitteen käyttäjäkoulutuksen vaatimuksien mukaisuudet tarkastetaan. Olennaista on lisäksi tarkastaa laitteen suunnittelun vastavuus viranomaisvaatimuksien kanssa etenkin, jos laitetta tullaan käyttämään osana GxP-kriittistä toimintaa. Suunnittelutarkastus tulee olla dokumentoitu, jotta voidaan osoittaa, että suunnitteluspesifikaatiot pätevät. [12, s. 4; 13, s. 192–193.]

Kun laitteelle on suoritettu hyväksytty suunnittelutarkastus ja se on sijoitettu sekä asennettu paikkaan, jossa sitä tullaan käyttämään, asennustarkastus voidaan suorittaa. Asennustarkastuksessa tarkastetaan, että laitteen, sen komponenttien ja alalaitteiden asennus on tehty oikein ja ennalta määrättyjen spesifikaatioiden mukaisesti, sekä laite on rakennettu vaadituista materiaaleista. Tarkastuksessa varmistetaan, että laite on soveltuvasti sijoitettu sen operoinnin, puhtaanapidon ja huollon kannalta. Myös laitevalmistajan tai -toimittajan tarjoaman dokumentaation, kuten laitespesifikaatioiden, asennusdokumenttien, piirustusten, varaosalistan, toiminta- sekä käyttöohjeiden asianmukaisuus varmistetaan ja dokumentoidaan esimerkiksi asennustarkastuslomakkeelle. Asennustarkastuslomakkeesta tulisi lisäksi ilmetä laitteen perustiedot sekä vastuuhenkilö. [13, s. 193.]

Kun laite on asianmukaisesti ja asennustarkastuksen hyväksymiskriteerien mukaisesti asennettu, toiminnallinen testaus suoritetaan. Toiminnallisessa testauksessa varmistetaan, että laite toimii toimittajan ja käyttäjän asettamien spesifikaatioiden ja toiminnallisten vaatimuksien mukaisesti. Laitteen toiminta normaaliolosuhteissa sekä ylä- ja alarajarvoissa tulee testata, mukaan lukien ”worst case” -olosuhteet eli poikkeusolosuhteet. Toisin sanoen laitteen toimintaa tulisi testata jokaisessa olosuhteessa, jossa sitä tullaan käyttämään sekä poikkeusolosuhteissa. Lisäksi testataan yksittäisten toimintojen, kuten katkaisijoiden, hälytysten, näytön ja muiden laitteen komponenttien toiminta sekä mahdolliset virhetilanteet. [12, s. 5; 13, s. 196–197.]

Laitteen viimeisin, mutta tulosten luotettavuuden ja eheyden kannalta yksi olennaisin kvalifiointivaihe on suorituskyvyn testaus. Ilman suorituskyvyn testausta laitetta kuitenkin voitaisiin käyttää esimerkiksi menetelmän kehitykseen tai näytteen analysointiin käyttämällä validoitua menetelmää. Laitteen koko toimintaympäristö on osa kvalifointia, sillä laitteen käyttöön sekä näytteiden testaukseen ja analysointiin kuuluu olennaisena osuutena laitteen lisäksi käyttäjä, testimateriaalit ja niiden valmistelu sekä testimenetelmät. Tämän validointivaiheen testausosiossa on tärkeää, että testaus suoritetaan materiaaleilla, joita tullaan testaamaan tai käyttämään laitteella tai saman ominaisuuden omaavan testimateriaalin avulla. Testauksen tulee kattaa vaadittu toiminta-alue. [13, s. 197–199.]

Laite voi sisältää laiteohjelmiston ja olla yksinkertaisella sulautetulla ohjelmalla toimiva tai siihen voi kuulua tietokonelaitteisto, ohjelmisto ja liittymä (esim. tiedonsiirto- tai laiteliittymä). Kun tähän lisätään vielä käyttäjät sekä toimintamenettelyt puhutaan tietokoneistetusta järjestelmästä. Kuvassa 1 on visuaalisesti havainnollistettuna, mistä osista ja kokonaisuuksista tietokoneistettu järjestelmä koostuu. [14, s. 8.]



Kuva 1. Tietokoneistettu järjestelmä koostuu useasta eri komponentista [14, s. 8].

ISPE:n (International Society for Pharmaceutical Engineering) julkaisema GAMP® 5 "A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems" on ohjeistus, joka tarjoaa puitteet GxP:n mukaiseen tietokoneistettujen järjestelmien riskiperusteiseen validointiin. GAMP-ohjeistus kategorisoi ohjelmistot perustuen tarkoitettuun käyttöön ja kompleksisuuteen. Ohjeistus jakaa tietokoneohjelmistot viiteen eri kategoriaan, joiden mukaan niiden validointitarve määräytyy. Kategoriaan 1 kuuluvat käyttöjärjestelmät, joiden toiminta tulee testattua epäsuorasti, kun sovellukselle suoritetaan toiminnallinen testaus. Kategoriaan 2 lukeutuvat laiteohjelmistot, jotka ovat kiinteästi laitteistoon asennettuja ohjelmistoja. Laiteohjelmistoja on sekä konfiguroitavia että ei-konfiguroitavissa olevia, ja näiden ohjelmien validoinniksi riittää yleisesti kalibrointi ja toiminnan verifiointi käyttäjävaatimuksia vasten. Kategoriaan 3 kuuluvat standardit ohjelmistopakettit, joiden toiminta verifioidaan käyttäjävaatimuksia vasten. Konfiguroidut eli käyttäjän vaatimusten mukaisesti muokatut ohjelmistopakettit lukeutuvat kategoriaan 4. Niiden toimintaa myös verifioidaan eli varmennetaan vasten käyttäjävaatimuksia ja yleisesti kriittisten sekä kompleksisten sovellusten toimittajille suoritetaan toimittaja-auditointi. Kategoriaan 5 kuuluvat mukautetut ohjelmistot, jotka ovat täysin käyttäjän vaatimuksiin räätälöidyt. Tähän kategoriaan kuuluvien ohjelmistojen toimittaja tulee myös auditoida ja koko jär-

jestelmä validoida. Usein kuitenkin tietokoneistetut järjestelmät levittyvät GAMP-ohjeistuksessa laadittujen ohjelmistokategorioiden yli ja kategorisointi voi olla haastavaa, jos kyseessä on kompleksisia ja integroitua tietokoneistettuja järjestelmiä. Kokonaisvaltaisen riskiperusteinen lähestymistapa on yleisesti välttämätön kriittisien järjestelmien validoinnissa. [14, s. 18–19.]

4.2 Menetelmän validointi

Menetelmän validointi eroaa laitevalidoinnista validoitavien ominaisuuksien suhteen. Laitteisiin kuitenkin liittyy vahvasti käytettävien menetelmien validointi. Menetelmän validointi ei sisällä DQ-, IQ-, OQ- ja PQ-osuuksia vaan menetelmän validoinnissa varmennetaan menetelmän selektiivisyyttä, spesifisyyttä, toteamisrajaa, määritysrajaa, lineaarisuutta, toiminta-aluetta, tarkkuutta, toistettavuutta, harhaa ja häiriönkestävyyttä ennalta määritettyjen spesifikaatioiden mukaan. Menetelmän validoinnissa ei kuitenkaan aina välttämättä testata kaikkia näitä ominaisuuksia vaan riippuen esimerkiksi analyttisestä menetelmästä voidaan validoida vain osa ominaisuuksista. Lääketeollisuudessa esimerkiksi vaikuttavan aineen identifiointitestissä validoidaan vain menetelmän selektiivisyys, kun vastaavasti kvantitatiivisessa epäpuhtauksia mittaavassa testissä on tarpeen validoinnissa testata selektiivisyys, määritysraja, toteamisraja ja lineaarisuus, harha sekä tarkkuus ja toistettavuus. [15, s. 24–25; 16 s. 14.]

Menetelmän validoinnissa määritellään analyttinen tarve ja varmistetaan dokumentusti ennalta asetettujen vaatimusten mukainen menetelmän soveltuminen valittuun tarkoitukseen (sovellukseen). Validoitavan menetelmän suorituskyyä sekä soveltuvuutta arvioidaan ja sen tulee pystyä yhdenmukaisesti suorittamaan vaadittu toiminta. Menetelmän kehitysvaiheessa arvioidaan jo monia myös validoinnissa arvioitavia suorituskyyyn liittyviä ominaisuuksia, mutta muodollinen validointi tulee suorittaa tästä huolimatta. [16, s. 7.]

Selektiivisyys ja spesifisyys

Tutkittava analytti on yleisesti sekoittuneena muiden komponenttien kanssa testiolosuhteissa. Selektiivisyydellä tarkoitetaan menetelmän kyyä mitata tutkittavaa analyttiä muista näytteen sisältämistä komponenteista huolimatta ja pitää mitattava arvo riippu-

mattomana. Usein analyytin pitoisuutta ei mitata suoraan vaan mitataan epäsuorasti tiettyä ominaisuutta kuten esimerkiksi valon intensiteettiä. Tämä saattaa aiheuttaa harhaa, jos ei ole varmistettu, että mitattu ominaisuus ei aiheudu kemiallisesti tai fysikaalisesti ilmiöstä. [15, s. 10–11; 16, s. 19.]

Menetelmän spesifisyyttä voidaan testata lisäämällä tunnettuja häiriötekijöitä, joita voidaan olettaa olevan varsinaisessa näytteessä. Jos häiriötekijöitä ei tunneta, verrataan menetelmän spesifisyyttä muihin menetelmiin. Jos menetelmä mittaa vain tarkoitettua komponenttia, on se spesifinen. Toisin sanoen, spesifisyys on menetelmän kyky mitata vain tiettyä ja tarkoitettua analyyttiä. Täysin spesifisiä menetelmiä on kuitenkin harvassa. [15, s. 10–11; 16, s. 19.]

Toteamis- ja määrittysraja

Analyytin luotettavasti todettavaa pienintä pitoisuutta kutsutaan toteamisrajaksi. Toteamisrajan tulee erota nollanäytteen arvosta huomattavasti ja se voidaan määrittää nollanäytteitä analysoimalla taustan hajonnan tutkimiseksi. Nollanäytteiden rinnakkaismääritysten avulla saadut taustan keskiarvon ja hajonnan avulla lasketaan toteamisraja kaavan 1 mukaisesti:

$$\text{Toteamisraja} = \text{taustan keskiarvo} + 3 \times \text{taustan keskihajonta} \quad (1)$$

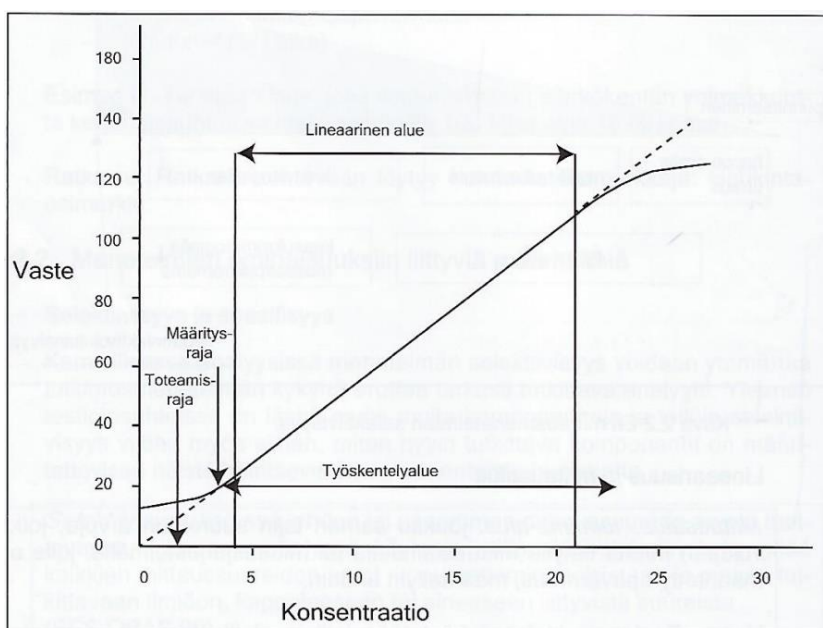
Toteamisraja voidaan määrittää myös kalibrointikäyrän avulla, Signal-to-Noise-menetelmällä, jossa tunnetun alhaisen pitoisuuden omaavien näytteiden mitattuja arvoja verrataan nollanäytteisiin, jos kyseessä on instrumentaalinen menetelmä. [15, s. 13; 16, s. 21.]

Määrittysraja on pitoisuusalaraja kvantitatiivisessa määrittämisessä. Se on alaraja, jolla voidaan hyväksyttävästi määrittää pitoisuutta menetelmällä, joten määrittysraja on menetelmän työskentelyalueen alaraja. Myös määrittysrajan määrittämisessä käytetään apuna nollanäytteitä tai näytteitä, joiden pitoisuus on lähellä toteamisrajaa. [16, s. 21.]

Lineaarisuus ja toiminta-alue

Lineaarisuus on menetelmän kyky antaa lineaarinen korrelaatio hyväksytyllä alueella testitulosten sekä tutkittavan analyytin pitoisuuden suhteen. Lineaarisuuden määrittämiseen käytetään apuna nollanäytteitä sekä eripitoisia, mutta tunnetun pitoisuuden näytteitä, joiden pitoisuudet tulisivat olla vaadittavalla mittausalueella sekä useampi toisto tulisi suorittaa. Saatujen tulosten avulla laaditaan pistekaavio ja regressiosuora pienimmän neliösumman menetelmällä. Saatua kuvaajaa tarkastelemalla arvioidaan menetelmän lineaarinen alue. Menetelmä on lineaarinen, jos ulostulon ja sisäänmenon suhde on vakio. [15, s. 12–13.]

Analyysimenetelmän luotettava toiminta-alue määritellään lineaarisuuden määrittämisen avulla ja toiminta-alue saadaan käyrän lineaariselta alueelta kuvan 2 mukaisesti. Menetelmän toiminta-alueella menetelmä antaa tuloksia hyväksytyllä epävarmuudella. Olen- nainen osa toiminta-alueen määrittämisestä on määrittämisrajan määrittäminen, sillä sen avulla saadaan toiminta-alueen alaraja. Toiminta-alueen yläraja saadaan määriteltäessä, kun ale- taan havaita merkittäviä poikkeamia menetelmän herkkyudessa. [15, s. 12–13.]



Kuva 2. Toiminta-alue saadaan määritettyä lineaarisuuden määrittämisen avulla [15, s. 12].

Tarkkuus, toistettavuus ja harha

Systemaattisten ja satunnaisten virheiden avulla arvioidaan menetelmän validoinnissa tulosten tarkkuutta. Tarkkuudella tarkoitetaan mitatun tuloksen sekä mittaussuureen oikean arvon yhtäläisyyttä. Toisin sanoen tarkkuus ilmaisee, kuinka lähellä mittaustulos on oikeaa arvoa. Menetelmän tarkkuutta tutkitaan mittaamalla toistettavasti samaa tai samankaltaista näytettä määritellyissä olosuhteissa. [15, s. 17; 16 s. 31.]

Menetelmän toistettavuutta tutkitaan rinnakkaismäärityksien avulla. Rinnakkaismäärityksiä tehdään useista erilaisista näytteistä ja eri pitoisuuksilla. Näytesarjojen sisäiset vaihtelut ovat yleisesti pienempi verraten näytesarjojen välisiin vaiheluihin, mutta jos sarjojen väliset vaihtelut ovat huomattavasti suurempia, saattaa syy löytyä analyysitekijöistä, kuten lämpötilasta, homogeenisuudesta tai uuttoajasta. Uusittavuus viittaa menetelmän täsmällisyyteen, kun mittaus suoritetaan pitkän aikavälin kuluessa samasta näytteestä tai eri laboratoriossa ja eri laitteella. [15, s. 20; 16, s. 35.]

Vertaamalla menetelmän tulosten keskiarvoa sopivan vertausarvon kanssa voidaan määrittää menetelmän harhaa. Sitä voidaan määrittää analysoimalla vertailumateriaaleja tai vertaamalla menetelmän avulla saatuja tuloksia. Se voidaan määrittää analyysimenetelmän kokonaispoikkeamana kaavan 2 mukaisesti, jossa määritetään mittaustuloksien keskiarvon ja teoreettisen arvon välinen ero:

$$b = \bar{X} - X_{ref} \quad (2)$$

Menetelmän harha voidaan laskea kaavan 3 mukaan prosenttiosuutena:

$$b(\%) = \frac{\bar{X} - X_{ref}}{X_{ref}} \times 100 \quad (3)$$

[15, s. 31.]

Häiriönkestävyys

Häiriönkestävyys on menetelmän kyky sietää muutoksia testattavissa näytteissä, testausvaiheissa ja -olosuhteissa, testinsuorittajassa tai laboratoriotiloissa. Häiriönkestä-

vyttä testataan tekemällä tarkoituksenmukaisia muutoksia ja tutkimalla niiden vaikutuksia menetelmään sekä tunnistaa muuttujat, joilla on eniten vaikutusta menetelmän suorituskykyyn. Näin kriittisiä muuttujia pystytään kontrolloimaan menetelmässä. [15, s. 16–17.]

Menetelmän häiriönkestävyyttä testattaessa muutokset siihen liittyvissä tekijöissä tulee vastata todenmukaisia muutoksia sekä poikkeamia tekijöissä. Jokaista tekijää muutetaan hieman, ja jos havaitaan jonkin tekijän muutoksen vaikutuksen olevan huomattava, päätetään hyväksyttävät rajat. Toimintavarmuus on menetelmän kyky muuttujista menetelmän yksityiskohdissa huolimatta tuottaa hyväksyttäviä tuloksia. [15, s. 16–17.]

5 Volumetrinen Karl Fischer -titraus

Karl Fischer -titraus on laajasti käytössä oleva analyttinen menetelmä vesipitoisuuden määrittämiseen erilaisista näytteistä lääketeollisuudessa etenkin kiintoaineista, mutta sitä käytetään yleisesti myös muilla teollisuuden aloilla, kuten elintarvikealalla. Vesipitoisuuden määrittäminen on tärkeää, koska sillä on vaikutusta prosessin toimintaan, lääkkeen stabiiliuteen, säilyvyysaikaan sekä tehokkuuteen. Vesipitoisuus vaikuttaa lääkkeen vaikuttavien aineiden ja itse lääketuotteen kemialliseen sekä fysikaaliseen stabiilisuuteen. Liiallinen vesipitoisuus voi aiheuttaa lääkkeen hajoamista tai kiteytymistä sekä edistää mikrobiologista aktiivisuutta. Vesipitoisuusmääritykset ovat myös olennainen osa lääkkeen tuotekehitysvaihetta. KF-titraus onkin jo pitkään ollut standardimenetelmä vesipitoisuuden määrittämiseen useassa eri farmakopeassa. [17, s. 1349; 18 s. 1; 19.]

5.1 KF-titrauksen periaate

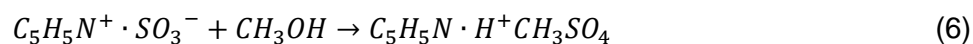
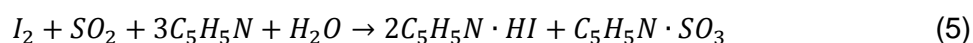
Titrausmenetelmän on alun perin kehittänyt saksalainen kemisti Karl Fischer vuonna 1935 vesipitoisuuden määrittämiin kiintoaineista ja nesteistä. Nykyään KF-titrauksen avulla voidaan mitata vesipitoisuutta lisäksi myös kaasuista. Titrausmenetelmä on selektiivinen, kvantitatiivinen, luotettava sekä toistettava ja mahdollista suorittaa automatisoidusti. KF-titrausmenetelmiä on sekä volumetrisiä että kulometrisiä menetelmiä. Volumetrinen KF-titraus sopii kiintoaineille sekä näytteille, joiden vesipitoisuus on suuri (100 ppm – 100 %). Kulometrinen menetelmä sopii vastaavasti näytteille, joiden vesipitoisuus on

alhainen (1 ppm – 5 %). Molemmat titrausmenetelmät kuitenkin perustuvat samaan reaktioon, mutta volumetrisessä KF-titrauksessa jodi muodostuu titrausreagenssissa, kun vastaavasti kulometrisessä KF-titrauksessa jodi muodostuu anodissa elektrolyytisesti suoraan liuokseen. [17, s. 1349-1350; 20, s. 423.]

Menetelmä on saanut aikoinaan alkunsa Karl Fischerin huomattua, että R. W. Bunsenin kehittämän reaktion avulla olisi mahdollista määrittää vesipitoisuuksia ei-vesipitoisista systeemeistä, jotka sisältävät rikkidioksidiä. R. W. Bunsenin kehittämässä reaktiossa kaksi moolia vettä kuluu yhtä jodimoolia kohden ja reaktiosta muodostuu vetyjodidia ja rikkihappoa:



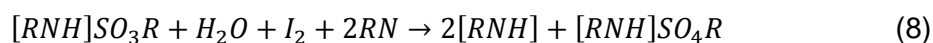
Fischer käytti metanolia liuottimena ja lisäsi pyridiiniä, jotta saisi reaktion tasapainoa oikealle neutraloimalla reaktiossa muodostuvat hapot (HI ja H_2SO_4). Reaktiota kehittivät edelleen kaksivaiheiseksi Smith, Bryanz sekä Mitchell käyttäen edelleen pyridiiniä emäksenä neutraloimaan muodostuneita happoja:



Myrkyllinen ja pahanhajuinen pyridiini korvattiin myöhemmin muilla emäksillä. Pyridiinitömän KF-titrausmenetelmän kehitti E. Scholz käyttämällä imidatsolia pyridiinin sijaan. Imidatsoli nopeutti reaktiota, mutta lisäsi myös sen tarkkuutta, sillä huomattiin, että pyridiini ei ollut edes suoranaisesti osana reaktiota. Pyridiinitönnä Karl Fischer -reaktiossa tapahtuu kaksi reaktiota. Ensimmäisessä reaktiossa rikkidioksidi ja alkoholi reagoivat muodostaen esterin, joka neutraloituu emäksen vaikutuksesta muuttuen alkyylisulfiitin välimuodoksi:



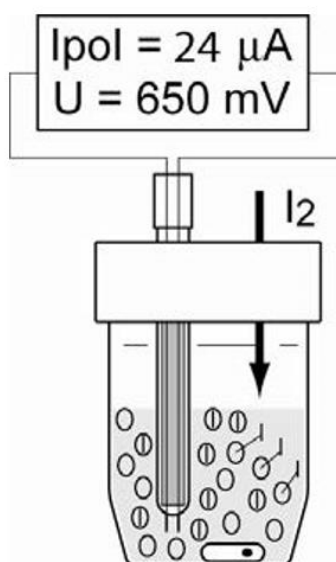
Näytteen sisältämän veden ja liuokseen lisättävän jodin vaikutuksesta alkyylisulfiitin välimuoto hapettuu alkyylisulfaatiksi:



Nykyään KF-titraukseen on mahdollista ostaa valmiita reagensseja, jotka sisältävät emäksen, metanolin sekä rikkidioksidin. [17 s. 1350; 18, S. 1–2; 21, s. 5–6.]

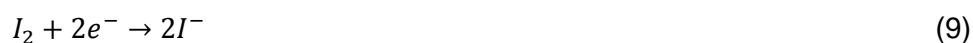
5.2 Titrauksen loppupiste automatisoidussa volumetrisessä KF-titraattorissa

Volumetrisessä KF-titraattorissa näytteen vesipitoisuus lasketaan kulutetun titrantin perusteella. Titrauksen loppupiste määritetään sähkökemiallisesti titrausliuoksessa olevan elektrodin avulla, jossa on kaksi platinaneulaa. Elektrodiin ohjautuu vakiovirta, (polarisaatiovirta, I_{pol}) sekä tarpeeksi suuri jännite, jotta virran määrä pysyy vakiona. Kuva 3 havainnollistaa titrausastiaa, jonka elektrodiin polarisaatiovirta ja jännite ohjautuvat. [21, s. 13–14.]

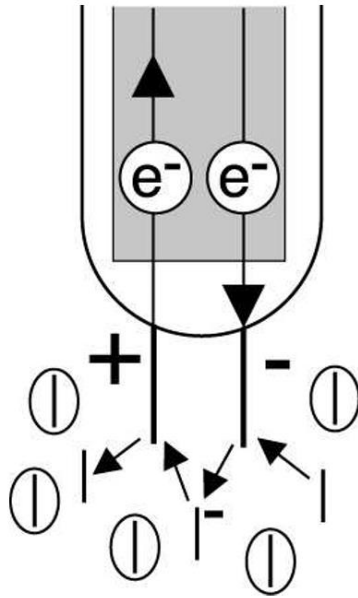


Kuva 3. Elektrodiin ohjautuu riittävä jännite, jotta polarisaatiovirta pysyy vakiona [21, s. 13].

Titrausliuokseen lisättävän titrantin sisältämä jodi reagoi näytteessä olevan veden kanssa. Kun jodi on reagoinut kaiken näytteen sisältämän veden kanssa, on sitä vapaana titrausliuoksessa. Vapaana olevan jodin myötä liuoksen johtokyky kasvaa elektrodilla muodostuvien jodidi-ionien takia. Elektrodin negatiivisesti varautunut platinaneula vetää puoleensa jodimolekyylejä, jotka vastaanottavat kaksi elektronia ja muuttuvat negatiivisesti varautuneiksi jodideiksi:

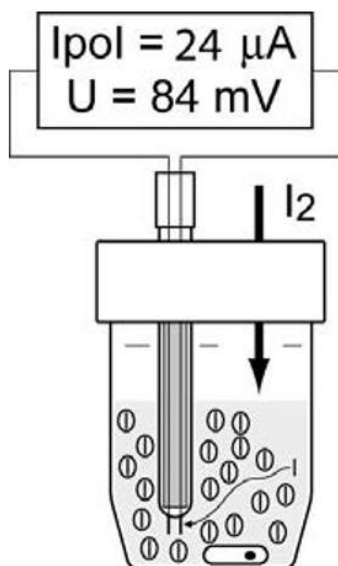


Vastaavasti elektrodin positiivisesti varautunut platinaneula vetää puoleensa muodostuneita negatiivisesti varautuneita jodidi-ioneja. Negatiivisesti varautuneet ionit luovuttavat vastaanottamansa elektronit muuttuen jälleen jodimolekyyleiksi kuvan 4 mukaisesti. [21, s. 13–14.]



Kuva 4. Negatiivisesti varautunut elektrodin platinaneula muuttaa jodimolekyyliä jodidi-ioneiksi ja positiivisesti varautunut platinaneula muuttaa ionit takaisin jodimolekyyleiksi [21, s. 13].

Elektrodiin ohjautuva jännite laskee kuvan 5 mukaisesti liuoksessa olevan vapaan jodin myötä kasvavan johtokyvyn takia, jotta polarisaatiovirta pysyy edelleen vakiona. Titraus päättyy, kun jännite laskee tietyn määritetyn arvon alle eli titrauksen loppupiste on saavutettu. [21 s. 13–14.]



Kuva 5. Jännitteen suuruus laskee, kun liuoksessa oleva jodi on reagoinut kaiken näytteessä olleen veden kanssa [21, s. 13].

6 Työn toteutus

Toimeksiantajayritys validoi GxP-vaatimusten mukaisesti kaikki määrittelemänsä GxP-kriittiset kohteet, joilla on vaikutusta lääketuotteen laatuun tai lääketurvallisuuteen. Toimipisteen sekä osaston vaihdoksen ja analyysien kriittisyyden kasvun myötä kuvassa 6 olevalle yrityksen X Mettler Toledo DL 38 -merkkiselle KF-titraattorille tuli suorittaa validointi sekä GxP-vaatimuksien mukainen riskiarvio. Ennen siirtoa KF-titraattori oli ollut vähäisellä käytöllä ja sitä oli käytetty ei-GxP-kriittisiin vesipitoisuuden määrittämiin, eikä esimerkiksi säännöllistä GxP:n mukaista validointia ollut suoritettu.



Kuva 6. Validoitava Mettler Toledo DL 38 KF-titraattori.

KF-titraattorin GxP-kriittisyys määriteltiin yrityksen sisäisen GxP-arvio -kyselylomakkeen avulla. Lomakkeessa arvioitiin suoraa tai epäsuoraa tuotekontaktia, epäsuoraa tuotekontaktia käsittelyn kautta, tiedonluonnin, -keruun, -siirron, -käsittelyn ja -säilytyksen vaikutusta. KF-titraattori määriteltiin GxP-kohteeksi, koska sen avulla mitataan ominaisuutta (vesipitoisuus), jonka perusteella arvioidaan valmisteen laadulle kriittisiä ominaisuuksia.

Seuraavaksi tuli tunnistaa KF-titraattorin laite- sekä ohjelmistoluokka, jotka määrittävät vaadittavat laatutoimenpiteet, kuten validointi ja sen uusinnan tarve. Kyseinen KF-titraattori tunnistettiin analysaattoriksi, sillä se laskee mittaamiensa tulosten perusteella arvoja, kuten keskiarvoa, keskihajontaa sekä suhteellista keskihajontaa mitatuista rinnakkaisista näytteistä. Yrityksen KF-titraattori on laiteohjelmistolla ohjattava laite, eikä siihen ole liitetty tietokonetta. Käytetyt menetelmät, parametrit sekä tulokset tulostuvat siihen liitettyllä

tulostimella. Näin ollen mittaustuloksia ei myöskään tallenneta sähköisessä tai digitaalisessa muodossa, eikä standardilaitteohjelmistoissa ole tiedon eheyteen vaikuttavia toimintoja.

6.1 Käyttäjävaatimusten päivittäminen

KF-titraattorin siirron sekä GxP-kriittisyyden muuttuessa myös käyttäjävaatimukset tuli päivittää ajan tasalle. KF-titraattorille asetettiin toiminnallisia sekä yleisiä teknisiä vaatimuksia ja toimeksiantajayritykselle sekä laitetoimittajalle asetettiin omat vaatimuksensa.

Toiminnalliset vaatimukset käsittivät toimittajan asettamien spesifikaatioiden täyttymisen, omien menetelmien tallennusmahdollisuuden, tilastollisten tietojen, kuten keskiarvon, keskihajonnan sekä suhteellisen keskihajonnan laskemisen, sekä tulostimen liitettävyyden KF-titraattoriin. Teknisinä vaatimuksina oli 230 V:n jännitteellä toimiminen, vaa'an liitännämahdollisuus, titrausastian sekä byrettien tilavuudet, liuottimen annostelumahdollisuus ilman titrausastian avaamista, diafragma pumpu titrantin annosteluun, mitausalue, suorituskky rinnakkaisille näytteille, mittausjännitealue ja taustakosteuden määrittelymahdollisuus titrausliuoksesta (drift).

Toimittajalle asetetut vaatimukset koskivat laitteen huoltoa ja kalibrointia, varaosa- ja huoltopalvelua sekä huoltosopimusta ja asetettujen laitetoimittajan spesifikaatiovaatimusten täyttymistä, jotka testattiin toiminnallisen testauksen yhteydessä. Dokumentaatiovaatimuksina toimittajalle oli EU-vaatimuksen mukaisuusvakuutus ja tämän myötä laitteen CE-merkintä, valmistajan noudattaman laatu järjestelmän sertifikaatti, huolto- ja kalibrointipöytäkirja, käyttö- ja huolto-ohjeet, sekä huoltomiehen pätevyystodistus. Yritykselle asetetut vaatimukset käsittivät KF-titraattorin GxP-riskiarvion laadinnan, käyttöohjeen sekä tarvittavien lisäohjeiden laadinnan, vastuuhenkilön nimeämisen, joka vastaa laitteen toiminnasta, käyttäjien koulutuksen, validointisuunnitelman ja -raportin sekä ennakko huolto-ohjelman.

Jokainen vaatimus luokiteltiin prioriteetti luokilla, joiden vaihtoehdot olivat 1, 2 tai 3. Prioriteetti luokka 1 oli pakollinen vaatimus, sillä tämän prioriteetti luokan ominaisuuksilla on vaikutusta tuotteen laatuun tai turvallisuuteen tai on toiminnallisuuden kannalta kriittinen, eikä laitetta voi käyttää ilman tätä ominaisuutta. Prioriteetti luokka 2 oli tärkeä vaatimus,

mutta ei pakollinen, sillä laitetta voi käyttää rajoitetusta ilman tätä ominaisuutta. Prioriteettiluokan 3 vaatimukset olivat toivottavia/valinnaisia vaatimuksia eivätkä vaikuta laitteen toimintaan, ja ominaisuus voidaan jättää jopa mahdollisesti pois kokonaan. Lisäksi jokaiselle vaatimukselle annettiin lähde, joiden symboleina toimivat kirjaimet. G-kirjain viittasi GxP-vaatimukseen, joka on peräisin toimeksiantajan omasta sisäisestä ohjeistuksesta tai lääketeollisuuden määräyksistä. E-kirjain viittasi vaatimukseen, jotka ovat peräisin ympäristö-, terveys- tai turvallisuusmääräyksistä tai -käytännöistä. T-kirjain viittaisi tekniseen vaatimukseen tai rajoitteeseen. O-kirjain puolestaan viittasi muihin lakeihin, standardeihin tai suosituksiin. U-kirjain käyttäjiin ja B-kirjain liiketoimintavaatimukseen. KF-titraattorin käyttäjävaatimukset olivat prioriteettivaatimuksiltaan 1 tai 2 ja lähteenä G tai T eli GxP-vaatimus, joka on peräisin yrityksen sisäisestä toimintaohjeesta tai lääketeollisuuden määräyksistä tai on tekninen vaatimus tai rajoite.

6.2 Muutostenhallinta

KF-titraattorille suoritettut muutokset dokumentoitiin muutostenhallintalomakkeella. Lomakkeessa kuvailtiin muutoksen kohde, tyyppi, tehtävä muutos, annettiin perustelut ja tavoitteet muutokselle sekä tunnistettiin laaturiskit sekä niiden hallintatoimet. Lisäksi arvioitiin muutoksen suuruutta, laadittiin toteutussuunnitelma, aikataulu ja käyttöönotto sekä lopuksi arvioitiin vielä tehtävät toimenpiteet. Tämän jälkeen muutoksenhallintalomake tuli hyväksyttävä laadunvarmistuksessa ja saada aloituslupa toteuttamissuunnitelman mukaisille toimenpiteille. Kun arvioidut muutokset olivat tehty, kirjattiin lomakkeeseen suoritettu toimenpide sekä hyväksyntäkriteerien täyttyminen tai, jos kriteerit eivät täyttyneet perusteltiin syyt ja kirjattiin mahdolliset jatkotoimenpiteet.

KF-titraattorille suoritettavat muutokset olivat paikkakunnan ja osaston siirto sekä tämän myötä GxP-kriittisyyden muutos. Tehtävän muutoksen muutostyyppi oli tekninen muutos, sillä muutos kohdistui välillisesti tai välittömästi GxP-kriittiseen laitteeseen. Osaston vaihto muutti KF-titraattorin GxP-kriittiseksi laitteeksi ja paikkakunnan vaihto vaikutti välittömästi laitteeseen. KF-titraattorille suoritettavasta muutoksesta aiheutuvaksi laaturisiksi tunnistettiin tulosten luotettavuus. Tämän tunnistetun laaturiskin hallintaan KF-titraattorille suoritettiin laitetoimittajan määräaikaishuolto, kalibrointi sekä validointi yrityksen puolesta, jotta voitiin osoittaa KF-titraattorin toimivuus sekä soveltuvuus osaksi GxP-kriittistä toimintaa. Muutos luokiteltiin pieneksi muutokseksi ja muutoksen toimenpiteiksi kirjattiin laitevalidointi ja laitetoimittajan suorittama ennakkohuolto.

6.3 KF-titraattorin validointi

KF-titraattorin validoinnin tavoitteena oli, että käytön kannalta olennaiset toiminnot testataan, laitteen sujuva sekä turvallinen käyttö ja saatujen tulosten validisuus varmistetaan ennen varsinaista käyttöönottoa osaksi GxP-kriittistä toimintaa. Validoinnilla varmistettiin, että laitteelle asetetut vaatimukset täyttyivät.

Validointisuunnitelma ja validoinnin suoritus

KF-titraattorille laadittiin validointisuunnitelma, kun käyttäjävaatimukset sekä muutostenhallintalomake oli hyväksytty laadunvarmistuksessa. Validointisuunnitelmaan kuvailtiin validoinnin tarve, joka oli paikkakunnan siirron ja osaston vaihdoksen myötä kriittisemmäksi muuttuneet vesipitoisuusmääritykset. Suunnitelmaan listattiin suoritettavat kvalifiointivaiheet, joita olivat yhdistetty suunnittelu- ja asennustarkastus (DQ/IQ), toiminnallinen testaus (OQ) sekä suorituskyvyn testaus (PQ) sekä niiden hyväksyntäkriteerit, jotka olivat määriteltynä DQ/IQ- sekä OQ-tarkistuslomakkeissa ja PQ-testilomakkeessa. KF-titraattoriin on mahdollista valmistajan luomien menetelmien lisäksi lisätä käyttäjän omia tai valmistajan menetelmien avulla luotuja menetelmiä. Koska osastolla oli jatkuvassa käytössä jo ennestään samanlainen KF-titraattori, ohjelmoitiin Turusta siirtyneeseen KF-titraattoriin samat menetelmät, kuin käytöstä pois siirtyvässä KF-titraattorissa oli. KF-titraattorin validointiin käytettiin jo valmiiksi luotuja menetelmiä, joten menetelmän validointia ei ollut tarpeen suorittaa erikseen.

DQ/IQ tarkastuksessa varmistettiin, että laitteen toimitus oli ollut tilauksen mukainen ja vaadittavan dokumentaation, kuten riskiluokituksen, käyttäjävaatimusten, toimittajan asennusdokumentaation sekä ohjekirjan ja kalibrointipöytäkirjan olemassaolo sekä asianmukaisuus. Lisäksi tarkastettiin, että laite oli rekisteröity yrityksen järjestelmiin ja sillä oli EU-vaatimuksenmukaisuusvakuutus (CE-merkintä). Asennustarkastusosuudessa tarkastettiin KF-titraattorin sijoitukseen liittyvien vaatimuksien täyttyminen, kuten ympäristön olosuhteet ja sijoituspöydän ominaisuudet. Täytetty DQ/IQ-lomake on liitteenä 1.

Toiminnallisena testauksena G. W. Bergin huoltaja suoritti KF-titraattorille vuosihuollon, sekä kalibroinnin. Liitteessä 2 on KF-titraattorille suoritettujen kalibroinnin sertifikaatti. Kalibroinnissa tarkastettiin ja säädettiin polarisaatiovirtalähdettä, joka tuottaa pienen, tasaisen vaihtovirtajännitteen platinaelektrodille sekä mittausvahvistinta, joka mittaa jatkuvasti elektrodille syötettävän virran suuruutta. Lisäksi huoltaja testasi byretin toimintaa

suorittamalla 10 %, 30 %, 50 % ja 100 % byretin vedot (μm). Kaikki KF-titraattorille suoritettut mittaukset olivat sallitun virhearvon rajoissa.

Toiminnallisen testauksen jälkeen KF-titraattorille suoritettiin viimeinen kvalifiointiosuus eli suorituskyvyn testaus. Testauksen ensimmäisessä osuudessa tehtiin kolme rinnakkaismääritystä, johon käytettiin Hydranal™ natriumtartraatti-2-hydraatti -standardia. Titraukseen käytettiin 150 mg standardia/titraus (USP:n mukainen ohje on 150 – 300 mg). Standardi titrattiin Hydranal™ Titrant 2:lla ja liuottimena käytettiin Hydranal™ -Solvent.

KF-titraattorin antamat tiitterin määrittystulokset tarkistettiin vielä käsin laskemalla seuraavan kaavan mukaisesti:

$$\text{conc} \frac{[\text{mg}]}{[\text{ml}]} = \frac{0,1566 \times q}{V - \frac{\text{drift} / 1000 \times \text{aika}}{\text{Conc}(\text{old})}} \quad (10)$$

0,1566 = veden osuus natriumtartraatti-2-hydraatissa

q = natriumtartraatti-2-hydraatin massa (mg)

V = mittaliuoksen kulutus standardin titrauksessa (ml)

drift = drift ($\mu\text{g}/\text{min}$)/1000 (mg/min) - KF-titraattorin määrittämä taustakosteus

aika = [min] – titraukseen kulunut aika

Conc(old) = edellinen tiitterimäärittelyn tulos

KF-titraattorin antamat tulokset vastasivat käsin laskettuja tuloksia. Ennen määrittysten aloittamista taustakosteuden arvoksi mitattiin 5 $\mu\text{g}/\text{min}$, jota käytettiin drift-arvona kaikkien määrittysten tarkastuslaskuissa. Edellisen tiitterin arvoksi (Conc(old)) käytettiin ensimmäisen natriumtartraatti-2-hydraatinäytteen (X_1) tarkastuslaskuissa arvoa 1,935 mg/ml. Tämän jälkeen käytettiin aina edellisestä mittauksesta saatua vesipitoisuus mg/ml tulosta Conc(old)-arvoksi.

Natriumtartraatti-2-hydraatti-standardille saatujen vesipitoisuustuloksien avulla laskettiin keskiarvo (ka), keskihajonta (SD) sekä suhteellinen keskihajonta (RSD) vesipitoisuuksille mg/ml:ssä. Yrityksen sisäisen ohjeen KF-titraattorille määrittämä hyväksyttävä RSD rinnakkaisten näytteiden vesipitoisuudelle mg/ml:stä laskettuna, kun $n=3$ oli ≤ 1 %. Tau-

lukossa 1 on natriumtartraatti-2-hydraatti-standardille mitatut rinnakkaismittauksien vesipitoisuustulokset. Rinnakkaismittauksien vesipitoisuuksien hajonta mg/ml:ssä on alhainen ja RSD mg/ml:stä laskettuna on 0,251 %, mikä jää huomattavasti alle ylärajan. Valmistajan antama vesipitoisuus-% natriumtartraatti-2-hydraatille on ~15,66 %. Laitteen laskema vesipitoisuus-% näyttää vastaavan valmistajan antamaan prosentuaalista pitoisuutta, mutta laskettaessa käsin huomataan prosentuaalisessa pitoisuudessa pyöristetynä noin 0,02 %:n heitto.

Taulukko 1. Tiitterin rinnakkaismäärityksien tulokset sekä keskiarvo, keskihajonta ja suhteellinen keskihajonta laskettuna.

Rinnakkaismitaukset	Näytteen massa (mg)	Titrantrin kulutus (ml)	Näytteen vesipitoisuus – laitteen antama tulos (%)	Näytteen vesipitoisuus (%) – laskettu	Näytteen vesipitoisuus (mg/ml)	Näytteen vesimäärä (mg)
X ₁	150,90	12,0260	15,660	15,6838	1,9680	23,6669
X ₂	150,94	12,0720	15,660	15,6831	1,9609	23,6721
X ₃	151,35	12,1200	15,660	15,6834	1,9585	23,7368
Ka					1,9625	
SD					0,0049	
RSD					0,2517 %	

Tiitterin määrittelyn jälkeen suoritettiin volumetrinen määrittely käyttäen standardina Hydranal™ Water Standard 10.0. Standardin vesipitoisuus oli tunnettu, 10 mg/g eli 1,0 %. Vesistandardilla tehtiin yhteensä yhdeksän määrittelyä, joista aina kolme määrittelyä tehtiin samalla näytemäärällä.

Kolme ensimmäistä määrittelyä tehtiin punnitsemalla vesistandardia 500 mg ja titrattiin Hydranal™ Titrant 2:lla. Rinnakkaiset näytteet testattiin samaan liuottimeen. Tämän jälkeen liuotin tuli vaihtaa uuteen ja tehtiin seuraavat kolme rinnakkaista määrittelyä, mutta 2 g:n vesistandardimäärällä. Kolme viimeistä vesistandardimäärittelyä tehtiin 3 g:n standardimäärällä. Liuotin vaihdettiin tällä kertaa uuteen jokaisen standardin titrauksen jälkeen.

KF-titraattorista saadut vesistandardin titraustulokset tarkastettiin käsin seuraavan kaavan mukaisesti:

$$pitoisuus\% = \frac{[(tiitteri \times V) - (drift / 1000 \times aika)] \times 100\%}{p} \quad (11)$$

aika = [min] – titraukseen kulunut aika

Drift = drift (µg/min)/1000 (mg/min) - KF-titraattorin määrittämä taustakosteus

V = mittaliuoksen kulutus standardin titrauksessa (ml)

p = standardin massa (mg)

KF-titraattorin antamat tulokset vastasivat käsin laskettuja tuloksia vesistandardin vesipitoisuusmäärytyksistä. Tarkastuslaskuissa käytettiin taustakosteuden arvona 5 µg/min ja tiitterin arvona 1,9625 mg/ml.

Vesistandardin titraustuloksien avulla laskettiin rinnakkaisten keskiarvo, keskihajonta sekä suhteellinen keskihajonta jokaisen kolmen ryhmän rinnakkaismäärytyksille vesipitoisuuksien suhteellisista osuuksista sekä suhteellinen keskihajonta kaikista yhdeksästä näytteestä. Rinnakkaismäärytyksien tulokset sekä lasketut arvot ovat taulukoissa 2, 3 ja 4. Vesistandardien vesipitoisuuden määrytyksessä, kun pitoisuutta tarkastellaan prosentuaalisesti, määritettiin hyväksyttäväksi RSD:n raja-arvoksi yrityksen sisäisen ohjeen mukaisesti < 3 %, kun n=9. Vesistandardilla tehtyjen kaikkien yhdeksän rinnakkaismitauksien RSD:ksi saatiin 1,430 %, mikä jää reilusti alle vaaditun raja-arvon. RSD laskettiin yrityksen X sisäisen ohjeen mukaisesti, jossa laskettiin kaikki rinnakkaiset samana otoksena. RSD tulisi kuitenkin laskea otoksien yhdistetyn keskihajonnan avulla, sillä sen avulla saadaan hyödyllistä tietoa. Yhdistetyn keskihajonnan mukaisesti lasketuksi RSD:ksi saatiin 0,31 %, mikä jää myös huomattavasti alle määritetyn raja-arvon.

Taulukko 2. Hydranal™ Water Standard 10.0:lla tehtyjen vesipitoisuusmittauksien tulokset 500 mg:n näytteille.

Rinnakkaismit- taukset	Näytteen massa (mg)	Titran- tin kulu- tus (ml)	Näytteen vesimäärä (mg)	Näytteen vesi- pitoisuus (%)
X ₁	525,01	2,7440	5,3711	1,0231
X ₂	509,08	2,6720	5,2301	1,0274
X ₃	506,53	2,6600	5,2076	1,0281
Ka				1,0262
SD				0,0027
RSD				0,2638 %

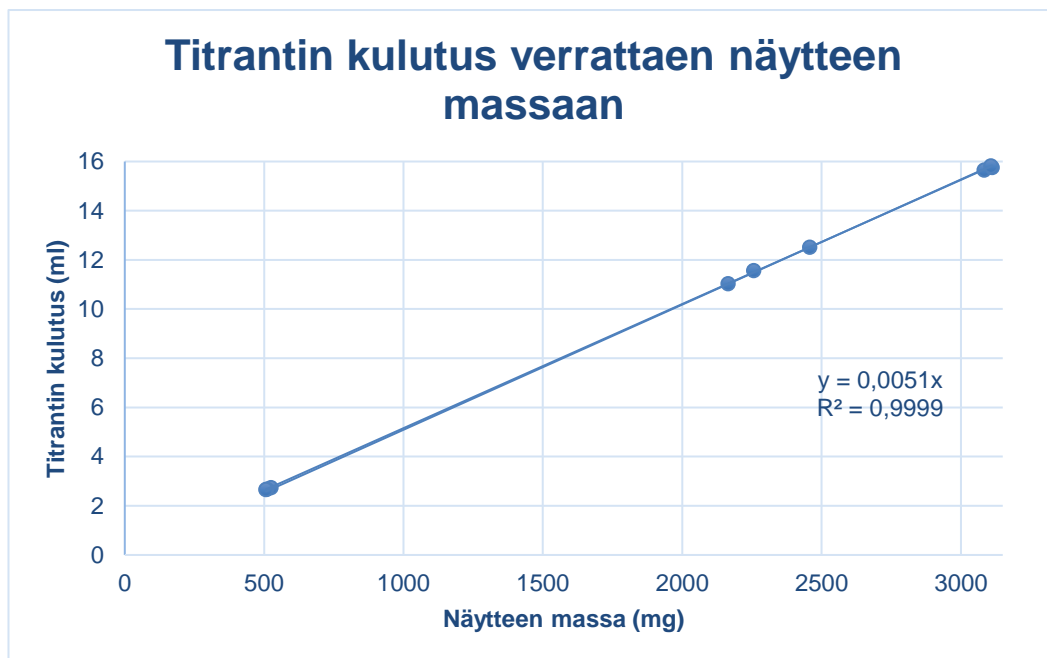
Taulukko 3. Hydranal™ Water Standard 10.0:lla tehtyjen vesipitoisuusmittauksien tulokset 2 g:n näytteille.

Rinnakkaismit- taukset	Näytteen massa (mg)	Titran- tin kulu- tus (ml)	Näytteen vesimäärä (mg)	Näytteen vesi- pitoisuus (%)
X ₄	2456,99	12,5200	24,5429	0,9989
X ₅	2256,49	11,5720	22,6850	1,0053
X ₆	2164,76	11,0340	21,6285	0,9991
Ka				1,0011
SD				0,0036
RSD				0,3642 %

Taulukko 4. Hydranal™ Water Standard 10.0:lla tehtyjen vesipitoisuusmittauksien tulokset 3 g:n näytteille.

Rinnakkaismit- taukset	Näytteen massa (mg)	Titrantin kulu- tus (ml)	Näytteen vesimäärä (mg)	Näytteen vesi- pitoisuus (%)
X ₇	3083,00	15,6560	30,6936	0,9956
X ₈	3111,62	15,7540	30,8860	0,9926
X ₉	3107,80	15,8240	31,0228	0,9982
Ka				0,9955
SD				0,0028
RSD				0,2825 %

Kuvaan 7 on graafisesti havainnollistettu Hydranal™ Water Standard 10.0:lla tehtyjen vesipitoisuusmäärityksien titrantin kulutuksen ja näytemäärän suhdetta. Kuvasta voidaan havaita, että suora kasvaa lineaarisesti, kuten voidaan olettaa. Titrantin kulutus kasvaa näytemäärän kasvaessa. R²-arvon perusteella voidaan havaita näytteillä olevan vahva korrelaatio.



Kuva 7. Titrantin kulutus näytteen massa verrattuna.

Saaduille titraustuloksille ei ollut yrityksen sisäisen ohjeen puolesta asetettu rajoja mitausepävarmuudelle, mutta taulukkojen 1-4 tuloksia tarkasteltaessa voidaan kuitenkin huomata eroja vesipitoisuuksissa verrattaessa valmistajan antamiin natriumtartraatti-2-hydraatti sekä Hydranal™ Water Standard 10.0 vesipitoisuuksiin. Taulukkoon 5 on laskettuna mittaustuloksista saadut suhteelliset virheet.

Taulukko 5. Suhteelliset virheet laskettuina mittaustuloksille.

Näyte	Suhteellinen virhe (%)	SD
Natriumtartraatti-2-hydraatti	0,150 %	0,0015
Hydranal™ Water Standard 10.0		
$X_1 - X_3$	2,55 %	2,71E-05
$X_4 - X_6$	0,30 %	3,64E-05
$X_7 - X_9$	0,46 %	2,8E-05

Suoritetusta validoinnista laadittiin lyhyt yhteenveto validointiraportin muodossa, johon koottiin liitteeksi validoinnissa suoritettujen DQ/IQ- sekä OQ-tarkastusten täytetyt tarkastuslomakkeet ja PQ-testin testilomake tuloksineen. Raporttiin kirjattiin yhteenvetona KF-titraattorin toimiminen hyväksyttävästi ja oikein sekä suunnitelman hyväksymiskriteerien saavuttaminen. Raporttiin kirjattiin lisäksi mahdolliset poikkeamat alkuperäisestä validointisuunnitelmasta tai muut havaitut poikkeamat validoinnin aikana. Validointi suoritettiin kuitenkin laaditun validointisuunnitelman mukaisesti, eikä poikkeamia validointisuunnitelmasta tai muita poikkeamia esiintynyt.

7 Yhteenveto

Insinööriyön tavoitteena oli osoittaa, että Turun toimipisteeltä siirtynyt Mettler Toledo DL 38 mallinen KF-titraattori oli soveltuva GxP-kriittisiin vesipitoisuuden määrittäisiin osana lääkkeiden tuotekehitystä. Ilman riskiarvion ja validoinnin suoritusta, KF-titraattoria ei olisi saanut GxP-vaatimusten mukaan käyttää vesipitoisuuden määrittäisiin. Insinööriyö koostui vaaditun dokumentaation laadinnasta sekä validointitestauksesta.

Tärkeä osa työtä, oli noudattaa GxP:n mukaisia vaatimuksia validoinnille ja riskiarvioinnille sekä niihin liittyvän dokumentaation laadinnassa. Vaatimusten mukaan GxP-ympäristössä kaikki tulee olla dokumentoitu asianmukaisesti. Yrityksen puolesta oli selkeät toimintaohjeet, sillä GxP-ympäristö on hyvin tarkoin kontrolloitua ja kaikki tehty työ tuli dokumentoida huolellisesti sekä hyväksyttävä asianmukaisilla henkilöillä ennen varsinaisen validoinnin aloitusta. Työ aloitettiin suorittamalla riskiarvio ja laatimalla päivitetty versio käyttäjävaatimuksista, minkä jälkeen laadittiin muutostenhallinta. Kun kaikki nämä dokumentit oli saatu hyväksyttyä, laadittiin validointisuunnitelma ja itse validointi voitiin aloittaa. Validoinnin suorituksen jälkeen laadittiin viimeisenä vielä validointiraportti tehdystä validoinnista sekä saaduista tuloksista.

Itse validointi koostui kvalifiointivaiheista, jotka kokonaisuutena muodostivat validoinnin. Suunnittelu- ja asennustarkastuksen kvalifiointivaiheet päätettiin suorittaa yhdistetysti. KF-titraattori oli jo aikaisemmin ollut yrityksen toisen toimipisteen käytössä, joten vaatimuksia erikseen laitevalmistajalle laitteen suunnitteluun liittyen ei pystytty enää laatimaan. DQ/IQ-tarkastuksessa huomioitiin kuitenkin, että laite oli toimitettu tilauksen mukaisesti ja toimitus oli ollut virheetön, kun se oli ensimmäisen kerran otettu käyttöön vuonna 2006. Samalla suoritettiin dokumenttikontrolli ja tarkastettiin, että kaikki vaadittava dokumentaatio KF-titraattorille oli olemassa.

Laitteen OQ-osuudessa laitetoimittajan huoltaja suoritti KF-titraattorille vuosihuollon sekä kalibroinnin. Huollon aikana huomattiin, että KF-titraattoriin oli tarpeen uusia tiettyjä osia ennen suorituskykytestien tekoa. Tämä aiheutti KF-titraattorin validoinnin siirtymistä muutamalla viikolla eteenpäin. Aikataulu ei kuitenkaan ollut kriittinen, koska vanha KF-titraattori oli edelleen toimintakunnossa ja käytössä, kunnes siirretty KF-titraattori olisi valmis käytettäväksi.

KF-titraattorin suorituskäyttestit suoritettiin viimeisenä kvalifiointivaiheena kahden eri standardin avulla. Standardien vesipitoisuuksien määrittäksissä olennaista oli, että tulokset vastasivat valmistajan antamia vesipitoisuuksia standardeille ja että tulokset olivat alle tai yhtä suuria hyväksyttäväksi vaadittujen/ennalta määritettyjen RSD-arvojen kanssa. RSD-arvojen hyväksyttävien rajojen määrittämiseen käytettiin laitevalmistajan antamia arvoja viitteenä.

Validoinnissa suoritettujen tarkistusten, testausten sekä saatujen tuloksien avulla voidaan todeta Turun toimipisteeltä siirtyneen volumetrisen Mettler Toledo DL 38 mallinen KF-titraattorin olevan soveltuva lääketurvallisuuden kannalta GxP-kriittisiin vesipitoisuuden määrittäksiin osana lääkkeiden tuotekehitystä. KF-titraattori toimi hyväksyttävästi, saadut validointitulokset olivat hyväksymiskriteereissään, ja sen havaittiin olevan soveltuva vaadittuun käyttötarkoitukseen. Insinööriyölle asetetut tavoitteet saavutettiin, sillä KF-titraattorille laadittiin hyväksytysti vaadittu dokumentaatio ja validointi suoritettiin onnistuneesti.

Lähteet

- 1 Good Practice – GxP. Verkkoaineisto. European Patients' Academy.
<https://www.eupati.eu/non-clinical-studies/good-practice-gxp/#Good_Pharmacovigilance_Practices_GVP>. Luettu 30.4.2018.
- 2 EudraLex Volume 4: EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use – Introduction. 2010. Verkkoaineisto. Euroopan Komissio. <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2011_intro_en.pdf>. Luettu 9.2.2018.
- 3 Good manufacturing practice. Verkkoaineisto. European Medicines Agency.
<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001205.jsp&mid=WC0b01ac0580027088>. Luettu 20.2.2018.
- 4 Luigetti, Riccardo; Cooke, Ermer; Cuddy, Brendan; Goux, Sebastien & Rees, Ian. 2016. GMP Oversight of Medicines Manufacturers in the European Union. Parenteral Drug Association (PDA). <<https://www.pda.org/pda-letter-portal/archives/full-article/gmp-oversight-of-medicines-manufacturers-in-the-european-union>>. Luettu 20.2.2018.
- 5 EudraLex – EU Legislation. Verkkoaineisto. Euroopan Komissio. <https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en>. Luettu 20.2.2018.
- 6 EudraLex The rules governing medicinal products in the European Union - Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. Verkkoaineisto. Euroopan Komissio. <https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en>. Luettu 27.1.2018.
- 7 Annex 2 – WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: main principles. Verkkoaineisto. World Health Organization.
<http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex2.pdf>. Luettu 12.3.2018.
- 8 Ng, Rick. 2015. Drugs: From Discovery to Approval. Third Edition. John Wiley & Sons, Incorporated. Hoboken New Jersey.
- 9 Gouveia, Bruno G.; Rijo, Patrícia; Gonçalo, Tânja S. & Reis, Catarina P. 2015 Good manufacturing practices for medicinal products for human use. Verkkoaineisto. NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4399016/>>. Luettu 3.3.2018.
- 10 Good Manufacturing Practice Guidelines - Chapter 4: Documentation. 2011. Verkkoaineisto. Euroopan Komissio. <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter4_01-2011_en.pdf>. Luettu 3.3.2018.

- 11 Good Manufacturing Practice Guidelines - Chapter 1: Pharmaceutical Quality System. 2013. Verkkoaineisto. Euroopan Komissio. <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1_2013-01_en.pdf>. Luettu 3.3.2018
- 12 Good Manufacturing Practice Guidelines - Annex 15: Qualification and Validation. Verkkoaineisto. European Commission. <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf >. Luettu 27.1.2018
- 13 Manalo, Joseph A.; Brown, John C. & Sigvardson, Kenneth W. 2001. Laboratory Equipment Qualification. Teoksessa Singer, Donald C. (ed.). Laboratory Quality Handbook of Best Practices and Relevant Regulations. 2001. ASQ Quality Press. Milwaukee, Wisconsin.
- 14 PIC/S Guidance - Good Practices for Computerised Systems in Regulated "GxP" Environments. 2007 Verkkoaineisto. The Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) <<https://www.picscheme.org/layout/document.php?id=155>>. Luettu 19.4. 2018
- 15 Hiltunen, Erkki; Linko, Linnéa; Hemminki, Sari; Hägg, Margareta; Järvenpää, Eila; Saarinen, Pertti; Simonen, Seppo & Kärhä, Petri. 2011. Laadukkaan mitaamisen perusteet. Espoo: Metrologian neuvottelukunta ja Mittatekniikan keskus, MIKES.
- 16 Magnusson, B & Örnemark U. 2014. Second Edition. Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods – A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics.
- 17 Housecroft, Catherine E. & Constable Edwin C. 2010. Fourth Edition. England. Pearson Education Limited.
- 18 Hydranal™ Manual – Eugen Scholts Reagents for Karl Fischer Titration. Verkkoaineisto. Honeywell International Inc. <<http://www.silicol.co.il/web/8888/nsf/web/1145/168608ImageFile3.pdf> >. Luettu 2.4.2018
- 19 Zhou, Leo; Socha, Jerome M.; Vogt, Frederick G.; Chen, Sarah & Kord, Alireza S. 2010. A Systematic Method Development Strategy for Water Determinations in Drug Substance Using Karl Fischer Titrations. Verkkoaineisto. American Pharmaceutical Review. <<http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/117884-A-Systematic-Method-Development-Strategy-for-Water-Determinations-in-Drug-Substance-Using-Karl-Fischer-Titrations/>>. Luettu 21.4.2018
- 20 Harris, Daniel C. 2016. Quantitative Chemical Analysis. Ninth Edition. New York W. H. Freeman and Company.
- 21 Good Titration Practice™ in Karl Fischer Titration. 2011. Mettler Toledo.

Suunnittelu- ja asennustarkastuksen tarkastuslomake

DQ/IQ-lomake/vastaanottotarkastus

Laitte/järjestelmä				
Laitteen/järjestelmän nimi	Mettler Toledo DL 38 Karl Fisher titraattori			
Tunniste				

Vastaanotto				
	Kyllä/	Ei	N/A	Kommentit
Toimitus on tilauksen mukainen	X	-	-	Asennettu 30.1.2006 / G.W.Berg
Toimitus on virheetön	X	-	-	Asennettu 30.1.2006 / G.W.Berg

Dokumentaatio				
	Dokumentaation tarkistus			Kommentit
	Kyllä	Ei	N/A	
Tilaus	X	-	-	
Lähetyslista	X	-	-	
Riskiluokitus	X	-	-	
Käyttävävaatimukset	X	-	-	
Rekisteröinti	X	-	-	
ennakkohuoltotyöt / CS-action toimenpiteet	X	-	-	
Toimittajan asennusdokumentaatio	X X	-	-	
Kalibrointipöytäkirja / testausdokumentaatio	X	-	-	G.W.B
EU-vaatimustenmukaisuus-vakuutus	X	-	-	
CE-merkintä	X	-	-	
Ohjekirjat				
Muu dokumentaatio	-	-	X	-

DQ/IQ-lomake/vastaanottotarkastus

Asennus				
Sijoitus	Täyttää laitetoimittajan ja/tai käyttäjän asettamat vaatimukset			Kommentit
	Kyllä	Ei	N/A	
Huonetila, sijoituspöydän koko ja kantavuus	X	-	-	-
Huoneen lämpötila	X	-	-	-
Huoneen ilmanvaihto	X	-	-	Vetokaappi
Huoneilman kosteus	X	-	-	-
Sijoituspöydän tärinä	X	-	-	-
Lähellä sijaitsevat muut laitteet, sähkömagn. kentät	X	-	-	-
Tarkasta laitetoimittajan vaatimukset sijoitukselle. Lisää mahdolliset mittaustulokset lomakkeen liitteiksi tms.	-	-	X	-
Hyödykkeet	Täyttää laitetoimittajan ja/tai käyttäjän asettamat vaatimukset			Kommentit
	Kyllä	Ei	N/A	
Sähkö	X	-	-	vaat. 100 – 240 VAC, 50/60 Hz
Keskeytymätön sähkönjakelu	-	-	X	-
Varavoima	-	-	X	-
Kaasut	-	-	X	-
Paineilma	-	-	X	-
Vesi	-	-	X	-
Viemäröinti	-	-	X	-
Tietoliikenneyhteydet, verkkopistokkeet, tulostimet, palvelimet ja työasemat	-	-	X	-
Arkin tiedontallennuskansiot	-	-	X	-
Tiedon varmistus	-	-	X	-
Käyttöoikeusryhmät	-	-	X	-

DQ/IQ-lomake/vastaanottotarkastus

Käyttäjävaatimukset	Täyttää laitetoimittajan ja/tai käyttäjän asettamat vaatimukset			Kommentit
	Kyllä	Ei	N/A	
Laitte/järjestelmä on asennettu huomioiden käyttäjävaatimukset	X	-	-	-

Yhteenveto ja johtopäätökset	Kyllä	Ei
Laitteen asennus on suoritettu ja dokumentoitu oikein	X	-
Havaitut puutteet asennuksessa ja/tai dokumentoinnissa	Ei havaittuja puutteita	

Lomake on laadittu ja hyväksytty sähköisesti.

Kalibroinnin sertifiikaatti



CALIBRATION CERTIFICATE 126225



ver. 2.03

METTLER TOLEDO TITRATORS DL31/38

Certified titrator

Titration type	DL38	S/N	5126435336
Internal inspect. No.	T112753	Software version	2.12

Test equipment

Digital voltmeter:

Manufacturer	GMC-I Messtechnik GmbH	S/N	AF5491290007
Type	Ultra	No. of certificate	AE185
Last certification	1.7.2016		

Trimming resistor

Value	10,00013	S/N	TC02A0069
Manufacturer	Mettler Toledo	No. of certificate	38158
Last certification	8.7.2016		

Micrometer:

Manufacturer	TESA	S/N	1809 (GWB PS 24)
Type	DIGICO 2	No. of certificate	146669
Last certification	23.6.2016		

The above mentioned titrator has been calibrated and certified according to the METTLER TOLEDO certification instructions ME-51709927. You will find a summary of these instructions in Section 4 of the titrator log book. The measurement results on the following pages of this calibration certificate were obtained at the time mentioned under ambient conditions.


CALIBRATION CERTIFICATE 126225
3 (5)
 METTLER TOLEDO

ver. 2.05

**1. Polarization
current source
(Before
adjustment)**

	Set value current source [μA]	Actual value digital voltmeter [mV]	Calculated actual value [μA]	Difference (Set - actual) [μA]	Max. permissible error [μA]
1.1 Offset current	0	0,3	0,030	-0,030	2,2
	Result				OK
1.2 Slope	+ 10	108,0	10,8	-0,8	2,2
	- 10	-96,4	-9,6	-0,4	2,2
	+ 100	1028,4	102,8	-2,8	2,2
	- 100	-1017,1	-101,7	1,7	2,2
	Result				—

**2. Polarization
current source
(After
adjustment)**

	Set value current source [μA]	Actual value digital voltmeter [mV]	Calculated actual value [μA]	Difference (Set - actual) [μA]	Max. permissible error [μA]
2.1 Offset current	0	0,3	0,0	0,0	2,2
	Result				OK
2.2 Slope	+ 10	101,3	10,1	-0,1	2,2
	- 10	-101,4	-10,1	0,1	2,2
	+ 100	1013,8	101,4	-1,4	2,2
	- 100	-1014,0	-101,4	1,4	2,2
	Result				OK

**3. Measuring
amplifier (Before
adjustment)**

	Set value Measuring amplifier [mV]	Actual value Titrator display [mV]	Difference (Set - actual) [mV]	Max. Permissible error
3.1 Offset voltage	0	0,2	-0,2	1,0
	Result			OK
3.2 Slope	1013,79	1013,8	0,0	5,0
	-1013,22	-1014,0	0,8	5,0
	Result			OK

**4. Measuring
amplifier (After
adjustment)**

	Set value Measuring amplifier [mV]	Actual value Titrator display [mV]	Difference (Set - actual) [mV]	Max. Permissible error
4.1 Offset voltage				1,0
	Result			
4.2 Slope				5,0
				5,0
	Result			


CALIBRATION CERTIFICATE 126225

 4 (5)
 METTLER TOLEDO

ver. 2.05

**5. Stroke of
burette drive**
5.1 Measured values tables

Measured values at 10% burette stroke

Meas.	Zero point	Max. value	Actual value [μm]	Set value [μm]	Deviation [μm]
1	0	5000	5000	5000	0
2	1	4999	4998	5000	-2
3	1	4999	4998	5000	-2
\bar{x}	0,7	4999,3	4998,7	5000	-1,3

Measured values at 30% burette stroke

Meas.	Zero point	Max. value	Actual value [μm]	Set value [μm]	Deviation [μm]
1	1	14998	14997	15000	-3
2	1	15000	14999	15000	-1
3	1	15000	14999	15000	-1
\bar{x}	1,0	14999,3	14998,3	15000	-1,7

Measured values at 50% burette stroke

Meas.	Zero point	Max. value	Actual value [μm]	Set value [μm]	Deviation [μm]
1	1	25000	24999	25000	-1
2	2	25002	25000	25000	0
5	2	25002	25000	25000	0
\bar{x}	1,7	25001,3	24999,7	25000	-0,3

Measured values at 100% burette stroke

Meas.	Zero point	Max. value	Actual value [μm]	Set value [μm]	Deviation [μm]
1	14	50021	50007	50000	7
2	16	50021	50005	50000	5
3	9	50016	50007	50000	7
\bar{x}	13,0	50019,3	50006,3	50000	6,3

These values have to be transferred to "Summary of the stroke measurements".
 General: One digit is added to the computed mean value to reduce rounding error

**6. Summary of
the stroke
measurements**

Burette drive	10 %	30 %	50 %	100 %
Set stroke [μm]	5000	15000	25000	50000
Actual stroke [μm]	4998,7	14998,3	24999,7	50006,3
Absolute deviation [μm]	-1,3	-1,7	-0,3	6,3
Resulting volume error [μL] (for 5 mL burette)	-0,13	-0,17	-0,03	0,63
Specification fulfilled	Yes	Yes	Yes	Yes

**7. Accepted
limits of
permissible
errors**

Burette drive stroke				
Measured at	10 %	30 %	50 %	100 %
Max. permissible error	15,0 μm	15,0 μm	25,0 μm	50,0 μm



CALIBRATION CERTIFICATE 126225

METTLER TOLEDO ⁵ (5)

**8. Acceptance
certificate**

ver. 2.05
The METTLER TOLEDO Titrator mentioned above has been tested. The measured values lie within the limits of permissible error.

- ☒ Yes
☐ No

Remarks